Beiträge

zur

Kenntnis der Benzolo-β-Flavone.

Inaugural-Dissertation

der

hohen philosophischen Fakultät II
der Universität Bern

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

ARVID WAEBER
aus Bern.

BERN
Buchdruckerei Hans Schenk
1929

Von der philosophischen Fakultät II auf Antrag des Herrn Prof. Dr. J. TAMBOR angenommen.

Bern, den 22. Februar 1929.

Der Dekan:
Prof. **S. Mauderli.**

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Vorliegende Arbeit wurde im Institut für organische Chemie der Universität Bern unter Leitung von Herrn Professor Dr. J. TAMBOR ausgeführt.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Professor Dr. Jos. Tambor,

für seine anregende Belehrung und den gütigen Beistand, den er mir während der Ausführung meiner Arbeit angedeihen liess, meinen innigsten Dank auszusprechen.

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Siegfried Ruhemann[1]) ist es gelungen, β-Oxyarylzimtsäuren auf bequeme Weise in Flavone überzuführen.

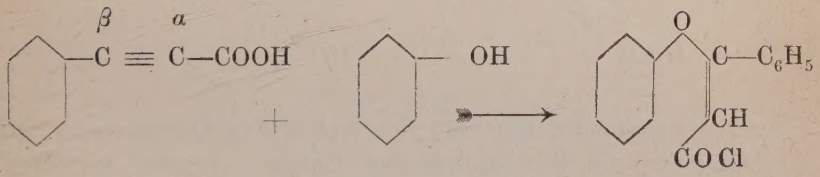
Diese Umwandlung geht mit grösster Leichtigkeit vor sich durch Einwirkung von Aluminiumchlorid auf die Säurechloride der β-Oxyarylzimtsäuren, und es ist nicht nötig, diese erst zu isolieren.

Es genügt, die β-Oxyarylzimtsäuren, suspendiert in Benzol, mit der berechneten Menge Phosphorpentachlorid zu behandeln und nach erfolgter Einwirkung die Lösung mit Aluminiumchlorid zu versetzen.

Die Reaktion, die unter Erwärmung vor sich geht, ist im Laufe einer halben Stunde beendigt und liefert die Flavonkörper in nahezu theoretischer Ausbeute.

Auf diese Weise wurden das Flavon und mehrere seiner Homologen, welche die Alkylgruppen im Benzolkern des Benzo-γ-pyrons enthalten, dargestellt.

Die Reaktion geht nach folgendem Schema vor sich;

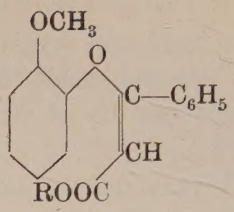


Dasselbe Verfahren, das zur Bildung des Flavons führt, lässt sich erfolgreich auch zur Darstellung der Oxy-flavone anwenden.

---

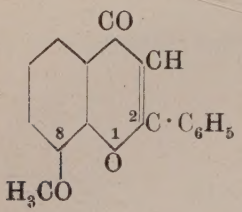
[1]) Ueber ein einfaches Verfahren zur Darstellung der Flavone und die Synthese des Thioflavons. B. **46**, 2188, (1913).

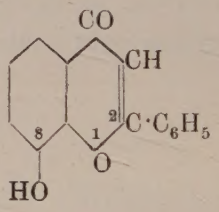
Ruhemann und Stapleton[1]) erhielten z. B. aus Guajacol und Aethyl-phenyl-propiolat den Guajacoxy-Zimtsäureester,



der durch Alkali sich zur entsprechenden Säure verseifen lässt. Diese wird durch Phosphorpentachlorid und darauf folgende Behandlung mit Aluminiumchlorid nahezu quantitativ in das 8-Methoxy-flavon übergeführt.

Durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure wird der Aether entmethyliert unter Bildung des 8-Oxy-flavons.





Dieses unterscheidet sich von den bekannten Oxyflavonen, die das Hydroxyl im Benzolkern des Benzo-γ-pyrons enthalten, nämlich dem 6-Oxy-flavon[2]) und dem 7-Oxy-flavon[3]) durch seinen höheren Schmelzpunkt. Es ist von Interesse, dass er (249° bis 250°) 9° höher liegt als der des 6-Oxy-flavons[4]).

Mit der Entfernung der Hydroxylgruppe von dem Pyronsauerstoff sinkt daher der Schmelzpunkt um eine konstante Grösse, und man wird wohl bei dem noch fehlenden 5-Oxyflavon den Schmelzpunkt 222° erwarten dürfen.

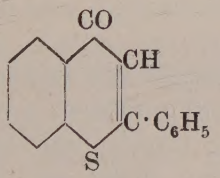
---

[1]) Soc. 77, 1180 (1900).
[2]) v. Kostanecki, Levi und Tambor B. **32**, 331 (1899).
[3]) Emilewicz und v. Kostanecki, B, **31**, 703 (1898).
[4]) B. **46**, 2190 (1913).

Aehnlich liegen die Verhältnisse bei den entsprechenden Methylflavonen; auch hier hat das 8-Methylflavon den höchsten Schmelzpunkt. Ob auch in diesem Falle die Schmelzpunkte mit Entfernung der Methylgruppen von dem Pyronsauerstoff um eine konstante Grösse sinken, lässt sich vorläufig nicht entscheiden, da das aus dem m-Kresol erhältliche Produkt ein Gemenge von 7- und 5-Methylflavon ist[1]).

Erfahrungsgemäss zeigen die Lösungen des Flavons und vieler seiner Derivate in konzentrierter Schwefelsäure eine blaue bzw. grünliche Fluoreszenz. Ruhemanns Beobachtungen deuten darauf hin, dass diese Erscheinung äusserst schwach oder gar nicht auftritt bei den Derivaten des Flavons, in welchen die ortho-Stellung zum Pyronsauerstoff im Benzolkern des Benzo-γ-pyrons besetzt ist. So ist z. B. bei den schwefelsauren Lösungen des 8-Methoxy-flavons, des 8-Oxy-flavons und des 8-Methyl-flavons kaum eine Fluoreszenz wahrnehmbar, während die Lösungen der aus dem p- und m-Kresol erhältlichen Methylflavone deutlich blau fluoreszieren.

Dieselbe Methode von S. Ruhemann, welche die Flavonkörper liefert, eignet sich auch zur Darstellung des Repräsentanten dieser Gruppe in der Schwefelreihe, dem Thioflavon:



Wie Ruhemann und Stapleton[2]) zeigten, entsteht durch Vereinigung des Thiophenols (in der Form der Natriumverbindung) mit Aethyl-phenyl-propiolat, β-Phenylthiozimtsäureester, der durch Verseifung mittels Alkali die entsprechende Säure liefert.

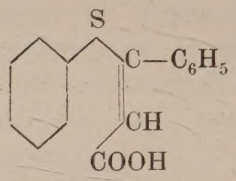
---

[1]) Siegfried Ruhemann, B. 46, 2191 (1913).
[2]) l. c. S. 2191.

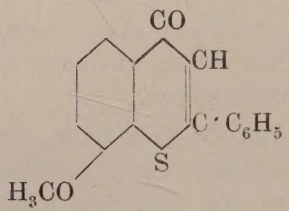
Diese verhält sich wie die β-Oxyarylzimtsäuren. Beim Erhitzen spaltet sie Kohlensäure ab unter Bildung von Thiophenylstyrol $(C_6H_5 - C = CH_2)$

$$\begin{array}{l} \\ | \\ S - C_6H_5 \end{array}$$

Durch Phosphorpentachlorid und darauf folgende Einwirkung von Aluminiumchlorid wird sie in Thioflavon umgewandelt.



Auf diese Weise lassen sich auch die Methoxy-thioflavone gewinnen[1]), z. B. das 8-Methoxy-thioflavon,



das wie die entsprechende Verbindung der Flavonreihe durch Jodwasserstoffsäure entmethyliert wird und das 8-Oxy-thioflavon liefert.

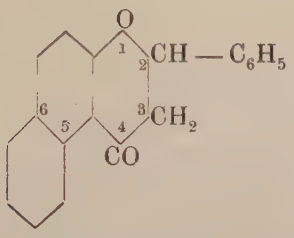
Die Thioflavone unterscheiden sich von den Flavonen wesentlich darin, dass ihre gelben Lösungen in konzentrierter Schwefelsäure kein Fluoreszenz zeigen; Alkalien gegenüber sind sie widerstandsfähiger, selbst mehr als 50-prozentige Kalilauge greift sie erst nach andauerndem Erhitzen an.

Wie die Phenole und Thiophenole, so vereinigen sich auch die Naphtole und Thionaphtole[1]) (in der Form ihrer Natriumverbindungen) mit Phenyl-propiolsäureestern. Auch hier verläuft ziemlich glatt die Umwandlung in die entsprechenden Naphto- und Thionaphto-flavone mit Hilfe von Phosphorpentachlorid in benzolischer Suspension.

---

[1]) B. **46**, 3384 (1913).
[2]) B. **47** A, 119 (1914.

Nach J. Tambor, Gottfried Plattner und Clemens Zäch[1]) bildet sich bei der Kondensation von 1-Aceto-2-Naphtol und Benzaldehyd nur das β-Naphto-flavanon (5-6-Benzolo-β-flavanon)[2]),



und nicht das Chalkonderivat, was überraschend ist, denn das 2-Aceto-1-naphtol lässt sich mit Benzaldehyd unschwer zum 2-Benzalaceto-1-naphtol[3]) paaren. Durch Bromieren dieses Flavanonkörpers und Behandlung des Bromproduktes mit Alkali erhält man das Flavonderivat. Damit ist eine einfache Methode gegeben, die gestattet, die Gruppe der Benzolo-β-Flavone systematisch zu bearbeiten.

Während in der Gruppe der α-Flavone die Flavanonkörper im allgemeinen nicht leicht zugänglich sind, bilden sich dieselben, soweit heute die Erfahrung reicht, in der β-Reihe unschwer.

So wurden aus 1-Aceto-2-Naphtol und Benzaldehyd, Anisaldehyd, Piperonal und 2-4-Dimethoxy-benzaldehyd die entsprechenden Flavanonderivate ohne Schwierigkeit erhalten.

Ich glaube, dass dieses Verfahren dem von S. Ruhemann vorzuziehen ist, weil die Beschaffung der Oxyarylzimtsäuren mehr Zeit und Mühe erfordert.

Ich untersuchte die Produkte, die sich bei der Einwirkung von 1-Aceto-2-Naphtol auf den Resorcylaldehyd-dimethyl-aether bilden.

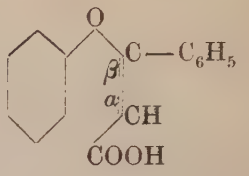
---

[1]) Helv. IX. 463 (1926).
[2]) Nomenklatur: Stelzner, Literaturregister d. org. Chemie, Bd. III. 37 (1924).
[3]) St. v. Kostanecki, B. 31, 705 (1898).

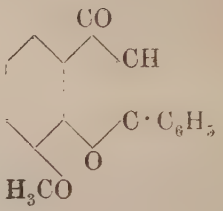
Zusammenstellung aller Flavonkörper,

die nach der Methode von **S. Ruhemann** synthetisiert wurden.

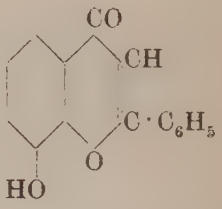
Flavon B. **46,** 2192 (1913) aus β-Phenoxyzimtsäure



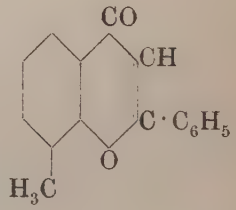
8-Methoxy-flavon B. **46,** 2196 (1913) aus β-Guajacoxy-zimtsäure



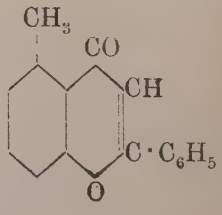
8-Oxy-flavon B. **46,** 2196 (1913) Durch Entalkylierung des 8-Methoxy-flavons mit Jodwasserstoffsäure



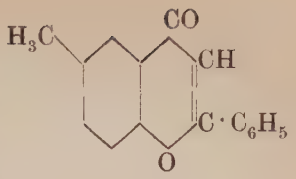
8-Methyl-flavon B. **46,** 2196 (1913) aus β-o-Kresoxy-zimtsäure



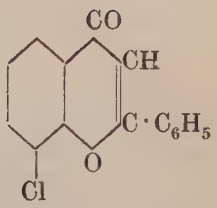
5- und (7)-Methyl-flavon B. **46,** 2193 1913 aus β-m-Kresoxy-zimtsäure



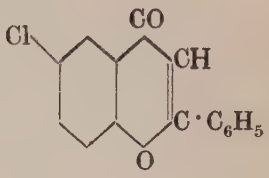
6-Methyl-flavon — B. **46**, 2193 (1913) — aus β-p-Kresoxyzimtsäure



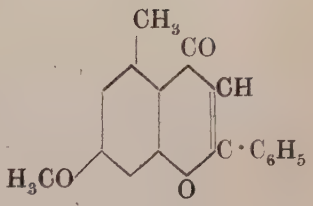
8-Chlor-flavon — B. **54**, 920 (1921) — aus β (o-Chlorphenoxy)-zimtsäure



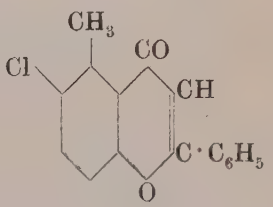
6-Chlor-flavon — B. **54**, 922 (1921) — aus β (p-Chlorphenoxy)-zimtsäure



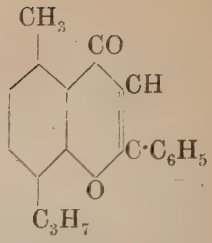
5- oder 7-Methyl-**7-oder 5-**Methoxy-flavon (Gemisch beider Körper) — B. **54**, 914 (1921) — aus (Methyl-methoxy-phenoxy)-zimtsäure



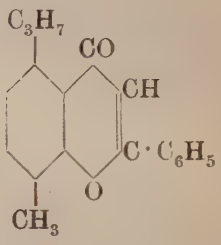
5- oder 7-Methyl-6-chlor-flavon (Gemisch beider Körper) — B. **54**, 923 (1921) — aus β-(3-Methyl-4-chlor-phenoxy-) zimtsäure



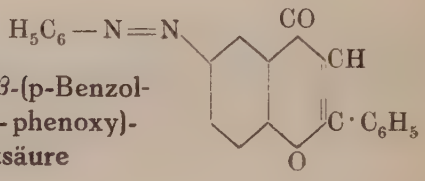
8-Isopropyl-5-methyl-flavon — B. **46**, 2194 (1913) — aus β-Thymoxy-zimtsäure



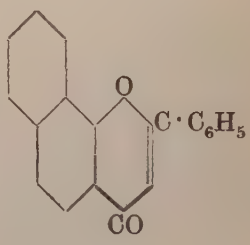
5-Isopropyl-8-methyl-flavon — B. **46**, 2195 (1913) — aus β-Carvacroxy-zimtsäure



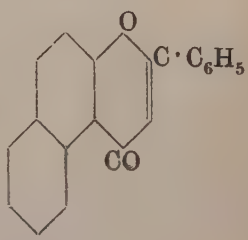
6-Benzolazo-flavon — B. **54**, 924 (1921) — aus β-(p-Benzol-azo-phenoxy)-zimtsäure



α-Naphto-flavon — B. **47**, 120 (1914) — aus β-(α-Naphtoxy)-zimtsäure

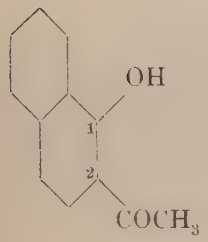


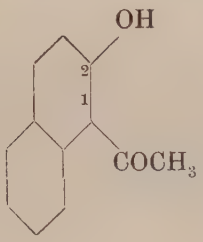
β-Naphto-flavon — B. **47**, 122 (1914) — aus β(β-Naphtoxy)-zimtsäure; J. Tambor, G. Plattner, C. Zäch: Helv. IX., 463 (1926) — aus β-Naphto-flavanon

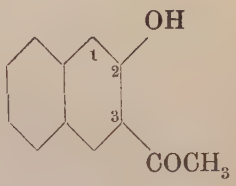


Von den 14 möglichen im Kern mono-hydroxylierten Methyl-naphtyl-ketonen[1]) haben für die Chemie der Flavonkörper das 2-Aceto-1-Naphtol[2]), das 1-Aceto-2-Naphtol[3]) und das 3-Aceto-2-Naphtol[4]) besonderes Interesse.

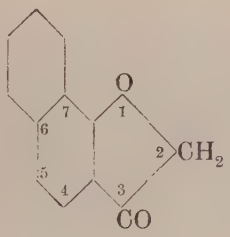
Das **2-Aceto-1-Naphtol** erhält man leicht nach der Methode von Paul Friedländer und das **1-Aceto-2-Naphtol** nach dem Verfahren von K. Fries und H. Ehlers. Das **3-Aceto-2-Naphtol** wird, sobald es leichter zugänglich sein wird, Bedeutung erhalten.







Die entsprechenden »Cumaranone«, die für die Aufklärung der Struktur der Flavonkörper wichtig sind, wurden ebenfalls synthetisch gewonnen.



Das α-Naphtocumaranon wird am besten nach der Methode von K. Fries[5]) oder Paul Lanz[6]) aus Naphtoxy-1-essigsäurechlorid dargestellt.

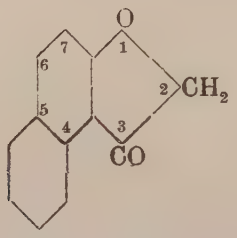
---

[1]) Helv. Vol. 9, 670 (1926).
[2]) B. **28**, 1946 (1895).
[3]) B. **54**, 711 (1921). B. **56**, 1305 (1923).
[4]) K. Fries und K. Schimmelschmidt B. **58**, 2839 (1925).
[5]) A. 442, 281 (1925).
[6]) Eine Synthese des α -Naphtocumaranons. Diss. Bern 1921.

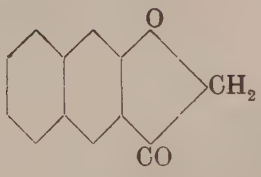
Nach dem Verfahren von G. Ullmann[1]) lässt sich diese Verbindung, die er als „Naphtoketocumaran" bezeichnet, nicht erhalten.

K. Fries bezeichnet diesen Körper als Benzo-6-7-cumaranon-3.

Das β-Naphtocumaranon wird aus Naphtoxy-2-essigsäure auf analoge Weise nach P. Störmer und P. Atenstädt[2]) oder nach Rudolf Blaser[2]) synthetisiert.



K. Fries und R. Frellstedt[3]) nennen das β-Naphtocumaranon „Benzo-4-5-cumaranon-3".



Das 2-3-Naphtocumaranon wurde von Ernst Wysard[4]) synthetisch dargestellt, indem er 2-3-Oxynaphtoe-essigsäurediäthylester in benzolischer Lösung mit granuliertem, metallischem Natrium behandelte.

---

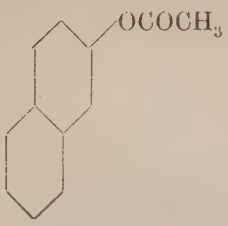
[1]) B. **30**, 1468 (1897)

[2]) B. **35**, 3560 (1902). Rudolf Blaser: Zur Kenntnis des β-Naphtocumaranons. Jahrb. d. phil. Fak. II. d. Univ. Bern. Bd. II, 47, (1922).

[3]) B. **54**, 717 (1921).

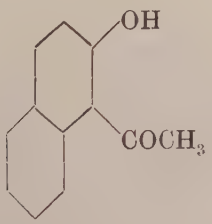
[4]) Eine Synthese des 2-3-Naphtocumaranons. Jahrb. d. phil. Fak. II. d. Univ. Bern. Bd. II, 35 (1922).

Darstellung von β-Naphtol-acetat.[1])



50 gr. β-Naphtol wurden in 100 ccm Acetanhydrid aufgelöst und mit 3 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Unter starkem Schütteln wurde die Lösung zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde sie in viel Wasser gegossen; es schied sich das Acetylprodukt aus, das abgenutscht und dann mit viel Wasser verrieben wurde. Das so erhaltene β-Naphtol-acetat schmolz bei 69° bis 70°.

Darstellung des 1-Aceto-2-Naphtols.[2])



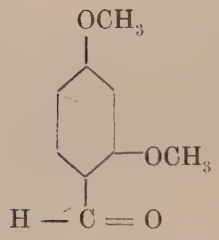
Eine Lösung von 50 gr β-Naphtol-acetat in 100 ccm Schwefelkohlenstoff wird unter Eiswasserkühlung nach und nach mit 50 gr fein gepulvertem, wasserfreiem Aluminiumchlorid versetzt und unter Rückflusskühlung eine Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Dann wird der Schwefelkohlenstoff abdestilliert, und der Kolbeninhalt 4 Stunden im Oelbade auf 120° erhitzt. Das erkaltete Reaktionsprodukt wird mit Wasser versetzt, die wässerige, saure Lösung abgegossen, und der Rückstand mit

[1]) Beilstein, Bd. II, 877 (IV. Aufl.).
[2]) K. Fries, Bd. 54, 711 (1921).

Natronlauge bei Wasserbadtemperatur in Lösung gebracht. Nun wird Tierkohle zugegeben, gekocht, und das Filtrat angesäuert. Das sich ausscheidende rohe 1-Aceto-2-Naphtol reinigt man entweder durch Ausäthern und darauf folgende Destillation im Vakuum oder durch Uebertreiben mit Wasserdampf. In letzterem Falle erhält man es sehr rein, es geht aber nur sehr langsam über. Die Ausbeute beträgt 40 %.

Aus Gasolin kristallisiert es in hellgelben Nadeln oder rhombischen Täfelchen vom Schmp. 64°. Das 1-Aceto-2-Naphtol ist leicht löslich in Alkohol, Eisessig, Benzol und Aether.

Resorcylaldehyd-dimethylaether.

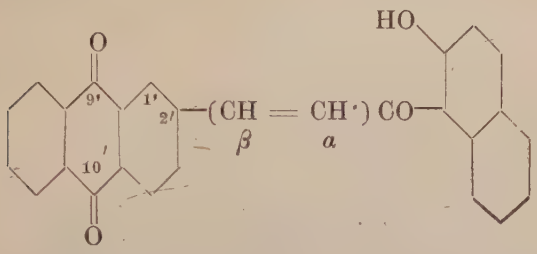


3,4 gr. (1 Mol) Resorcylaldehyd in Methylalkohol aufgelöst, werden in der Hitze abwechselnd mit 16 gr. (5 Mol) Dimethylsulfat und einer wässerigen Lösung von 6 gr. (4 Mol) Aetzkali versetzt. Das Gemisch wird bis zum Erkalten geschüttelt und dann, wenn nötig, alkalisch gemacht. Auf Zugabe von viel Wasser fällt der Dimethylaether in weissen, feinen Nädelchen aus. Schmp. 68° bis 69°.

Beim Ansäuern des alkalischen Filtrates mit verdünnter Schwefelsäure fällt der Monomethylaether aus; er kann durch Wasserdampfdestillation rein weiss erhalten werden und schmilzt bei 62° bis 63° (wahrscheinlich Gemisch beider).

Kondensation des β-Anthrachinonaldehydes mit 1-Aceto-2-Naphtol.[1])

(α-(2-Oxy-1-naphtoyl)-β-(9′-10′-anthrachinoyl-2′)-aethen).

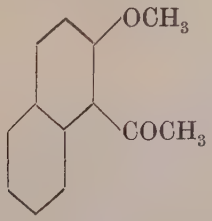


1 gr. (1 Mol.) β-Anthrachinonaldehyd und 0,8 gr. (1 Mol.) 1-Aceto-2-Naphtol wurden in 100 ccm Alkohol aufgelöst, und die auf 50° abgekühlte Lösung wurde mit 0,5 gr. methylalkoholischer Kalilauge versetzt. (10 ccm. CH_3OH, 3,5 gr. KOH, 5 ccm H_2O). Nach kräftigem Schütteln begann ein flockiger Niederschlag auszufallen. Abfiltriert und mit Alkohol ausgewaschen, wurde er aus Nitrobenzol umkristallisiert.

Das Kondensationsprodukt bildet grünlich-gelbe Nadeln vom Schmp. 322°-323°. In Schwefelsäure gelöst, erhält man ein rote Färbung.

0,1553 gr. Substanz: 0,4556 gr. CO_2, 0,0494 gr. H_2O
$C_{27}H_{16}O_4$ Ber: 80,18% C : 3,47% H
Gef: 80,03% C : 3,56% H

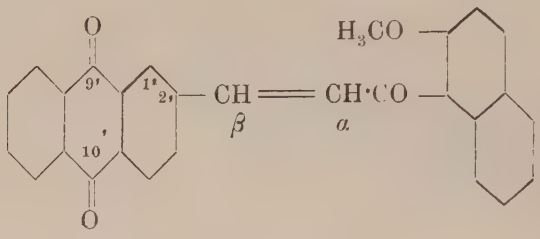
Den **Methylaether des 1-Aceto-2-Naphtols**[2]) erhielt ich in wenigen Minuten, als ich das 1-Aceto-2-Naphtol genau so methylierte wie den Resorcylaldehyd.



[1]) W. Jacob, Helv. IV, 782 (1921).
[2]) B. 54 (712), 1921.

Kondensation des β-Anthrachinonaldehydes mit dem 1-Aceto-2-Naphtol-methylaether.[1])

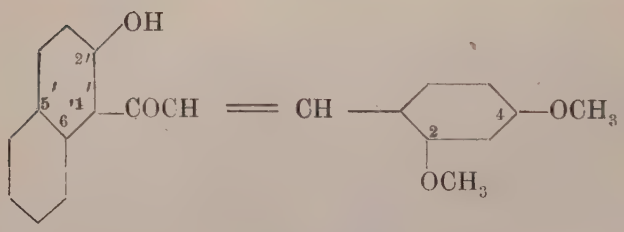
(α-(2-Methoxy-1-naphtoyl)-β-(9′-10′-anthrachinonyl-2′)-aethen).



Eine heisse alkoholische Lösung molekularer Mengen von β-Anthrachinonaldehyd und 1-Aceto-2-Naphtol-methylaether wird mit einigen Tropfen methylalkoholischem Kali versetzt. Nach kurzem Schütteln scheidet sich ein schmutzig-gelber Niederschlag aus, der aus Eisessig umkristallisiert, orange-gelbe Nädelchen vom Schmp. 262° bildet. In konzentrierter Schwefelsäure lösen sie sich mit roter Farbe auf.

0,1327 gr. Substanz: 0,3722 gr. CO_2 und 0,0499 gr. H_2O
$C_{28}H_{18}O_4$ Ber: 76,70% C : 4,21% H
Gef: 76,52% C : 4,20% H

2′-Oxy-2-4-dimethoxy-5′-6′-benzolo-chalkon.



Molekulare Mengen von Resorcyladehyd-dimethylaether (2 gr.) und 1-Aceto-2-Naphtol (2,50 gr.) werden in Alkohol aufgelöst und mit 5 gr. 10% Kalilauge ½ Stunde unter Rückflusskühlung

[1]) Werner Jacob, Helv. IV. 782 (1921).

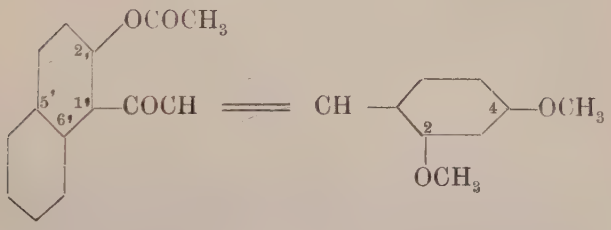
auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Kolbeninhalt mit Eis versetzt, mit eiskalter 25% Essigsäure angesäuert und stark geschüttelt.

Nach kurzer Zeit bildet sich ein harziger, roter Niederschlag, der aus Alkohol umkristallisiert, orange Nadeln vom Schmp. 143° bildet.

Mit Schwefelsäure betupft, färben sich die Kristalle grün; ihre schwefelsaure Lösung fluoresziert grün.

0,1562 gr. Substanz: 0,4312 gr. CO_2 und 0,0770 gr. H_2O
$C_{21}H_{18}O_4$ Ber: 75,43% C : 5,43% H
Gef: 75,31% C : 5,51% H

2'-Acetoxy-2-4-dimethoxy-5'-6'-benzolo-chalkon.



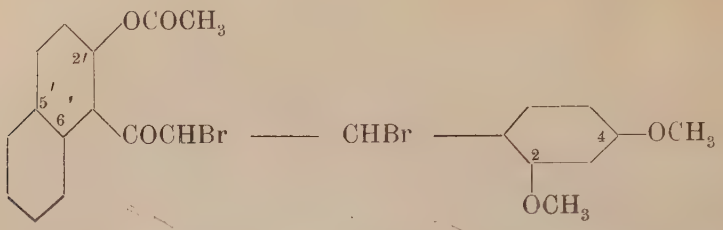
Gleiche Mengen des Chalkonderivates und entwässertes Natriumacetat werden mit wenig Essigsäureanhydrid während fünf Minuten gekocht. Dann wird das Reaktionsprodukt in viel Wasser gegossen, wobei das Acetylprodukt ausfällt.

Das 2'-Acetoxy-2-4-dimethoxy-5'-6'-benzolo-chalkon lässt sich aus Alkohol umkristallisieren und bildet schwach gelbliche Nadeln vom Schmp. 82°.

Es ist unlöslich in Ligroin, gut löslich in Alkohol und Chloroform.

0,1452 gr. Substanz: 0,3906 gr. CO_2 und 0,0704 gr. H_2O
$C_{23}H_{20}O_5$ Ber: 73,39% C : 5,35% H
Gef: 73,57% C : 5,42% H

2'-Acetoxy-2-4-dimethoxy-5'-6'-benzolo-chalkon-dibromid.



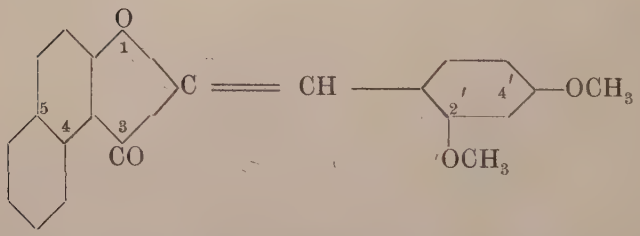
1 gr. des acetylierten Chalkonderivates (1 Mol) wird in Chloroform aufgelöst und mit einer Lösung von 0,5 gr. Brom (2 Atome) in Chloroform versetzt. Nach längerem Stehen lässt man das Chloroform freiwillig verdunsten, und als Rückstand bleibt ein Oel, das beim Verreiben mit etwas Aether sofort erstarrt.

Dieses rohe Dibromid wird aus Ligroin umkristallisiert und bildet weisse Nadeln vom Schmp. 82°.

0,1841 gr. Substanz: 0,3493 gr. CO_2 und 0,0590 gr. H_2O
0,1192 gr. Substanz: 0,0933 gr. AgBr
$C_{23}H_{18}O_5Br_2$ Ber: 29,94% Br : 51,70% C : 3,39% H
Gef: 29,88% Br : 51,76% C : 3,58% H

Verseifung des 2-4-Dimethoxy-2'-acetoxy-5'-6'-benzolo-chalkon-dibromides mit heisser 8% Kalilauge.

(2'-4'-Dimethoxy-4-5-benzolo-cumaranon).



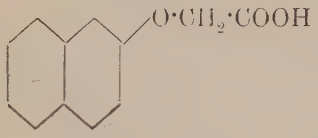
Eine heisse alkoholische Lösung von 1 gr. des acetylierten und bromierten Chalkonderivates wurde mit 20 ccm. 8% heisser Kalilauge versetzt und stehen gelassen. Nach dem Erkalten wurde die alkalische Lösung mit viel Wasser versetzt, und es fiel ein gelb aussehendes Produkt aus.

Aus Methylalkohol umkristallisiert, erhielt ich kanariengelbe Nadeln vom Schmp. 192°, die sich in konzentrierter Schwefelsäure mit roter Farbe auflösen.

Denselben Körper erhielt ich bei der Verseifung mit 8% Kalilauge in der Kälte und bei der Verseifung mit 50% Kalilauge in der Hitze.

In allen drei Fällen war die Ausbeute sehr gering. Um zu beweisen, dass in dem Verseifungsprodukte ein „Oxindogenid" vorlag, wie ich nach der Farbenreaktion mit Schwefelsäure schliessen durfte, synthetisierte ich das „Oxindogenid" durch Kondensation des β-Naphtocumaranons mit dem Resorcylaldehyd-dimethylaether.

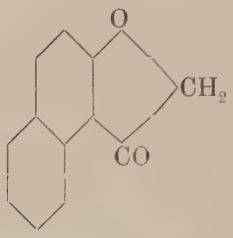
Darstellung der β-Naphtoxyessigsäure.[1])



In einem Rundkolben werden 100 gr. β-Naphtol in 360 gr. Kalilauge (1:2) aufgelöst und mit einer wässerigen Lösung von 95 gr. Monochloressigsäure versetzt. Die dunkelbraune Lösung wird durch Zusatz von Wasser auf ein Volumen von etwa 2 Liter gebracht und 4 Stunden auf dem Wasserbade unter öfterem Umschütteln erwärmt. Darauf gibt man in der Wärme 100 ccm Salzsäure (1,19) hinzu; die β-Naphtoxyessigsäure fällt in kristallinen hellgrauen Flocken aus. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen. Dieser grau-grüne Rohkörper zeigte einen Schmp. von 145° bis 150° und wurde in einer Ausbeute von 95% der Theorie (berechnet auf angewandtes β-Naphtol) erhalten. Er besass genügende Reinheit zur Weiterbearbeitung.

[1]) Fritz Spitzer, B. **34**, 3192 (1911).

Darstellung des β-Naphtocumaranons.[1])



10 gr. (1 Mol.) durch Kristallisation aus Alkohol gereinigte β-Naphtoxyessigsäure wurden in 100 ccm. wasserfreiem Benzol suspendiert und mit 15 gr. (1,5 Mol.) feingepulvertem Phorphorpentachlorid versetzt. Das Ganze wird auf dem Wasserbade unter Rückflusskühlung solange erhitzt, bis sich alles, von kleinen Verunreinigungen abgesehen, gelöst hat. Unter starkem Schütteln versetzt man hierauf die benzolische Säurechloridlösung portionsweise mit 18 gr. (1,5 Mol.) feingepulvertem, wasserfreiem Aluminiumchlorid, und es tritt unter Salzsäureentwicklung eine heftige Reaktion ein, wobei sich die Lösung dunkel färbt, und beim Abkühlen scheidet sich ein ein festes Produkt aus. Wenn alles Aluminiumchlorid zugegeben ist, wird das Reaktionsgemisch unter Rückflusskühlung auf ein 75° erwärmtes Wasserbad gesetzt, und von Zeit zu Zeit der Kolben kräftig geschüttelt. Nach Verlauf von $1^1/_2$ Stunden giesst man die Reaktionsmasse langsam unter stetem Umrühren auf 600 gr. Eis, dem man 80 gr. Natriumbicarbonat zugesetzt hat. Während dieser Operation schlägt die Farbe des Produktes in hellgelb um. Aus dieser schwachsauren Masse wird das β-Naphtocumaranon durch Destillation mit Wasserdampf isoliert, was mindestens 18 Stunden dauert, da das β-Naphtocumaranon mit Wasserdämpfen schwer flüchtig ist. Im Destillat scheidet es sich in weissen Flocken aus. Diese werden filtriert und auf Ton abgepresst. Aus 10 gr. β-Naphtoxyessigsäure erhielt ich auf diese Weise 7 gr. β-Naphtocumaranon, was einer Ausbeute von 77% entspricht.

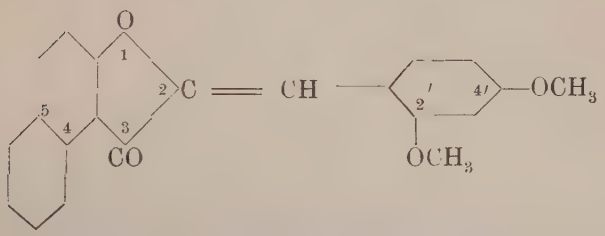
---

[1]) Rudolf Blaser, Zur Kenntnis des β-Naphtocumaranons. Jahrb. der phil Fak. II. der Univ. Bern. Bd. II, 47, (1922).

Einfacher ist es, wenn man die Reaktionsmasse nach dem Verdunsten des Benzols absaugt, mit Wasser auswäscht und auf Ton abpresst. Dieses rohe β-Naphtocumaranon fühlt sich etwas schmierig an, lässt sich aber gut zu weiteren Reaktionen verwenden. Aus 20 gr. β-Naphtoxyessigsäure bekommt man 17 gr. Rohprodukt, was einer Ausbeute von 94% entspricht. Aus Alkohol umkristallisiert, erhielt ich Nädelchen vom Schmp. 136°, die sich am Lichte schwach gelb färben.

Kondensation des β-Naphtocumaranons mit dem Resorcylaldehyd-dimethylaether.

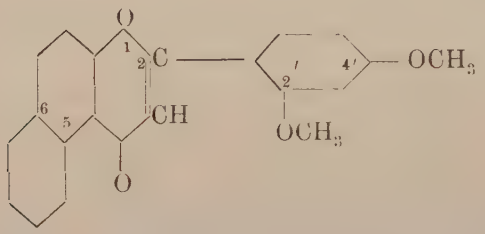
(4-5-Benzolo-2'-4'-dimethoxybenzal-cumaranon).



1, 8 gr. (1 Mol.) β-Naphtocumaranon werden mit 1,6 gr. Resorcylaldehyddimethylaether (1 Mol.) in Alkohol aufgelöst und mit 15 ccm. 25% Kalilauge versetzt. Nach kurzer Zeit scheidet sich ein Niederschlag von grünlich-gelben Nädelchen aus, die aus Alkohol umkristallitiert, kanariengelb waren, bei 193° schmolzen und sich in konzentrierter Schwefelsäure mit blutroter Farbe ohne Fluoreszenz auflösten. Der Mischschmelzpunkt dieses Produktes mit dem Körper, den ich durch Verseifung des 2-4-Dimethoxy-2'-acetoxy-5'-6'-benzolo-chalkondibromides erhielt, lag bei 192°; beide Körper waren also identisch.

0,1525 gr. Substanz: 0,4249 gr. CO_2 und 0,0644 gr. H_2O
$C_{21}H_{16}O_4$ Ber: 75,88% C : 4,86% H
Gef: 75,84% C : 4,73% H

Als ich gelegentlich unter anscheinend denselben Bedingungen das 2-4-Dimethoxy-2'-acetoxy-5'-6'-benzolo-chalkondibromid mit 8% Kalilauge versetzte, erhielt ich — allerdings nur 1 mal — ein ganz anderes Produkt, das aus Chloroform-Alkohol umkristallisiert, dunkelgelbe Nadeln bildete, die bei 268° unter Zersetzung schmolzen und sich in Schwefelsäure mit roter Farbe ohne Fluoreszenz lösten. Es war das **2'-4'-Dimethoxy-5-6-benzolo-flavon** entstanden.



0,1472 gr. Substanz: 0,4086 gr. CO_2 und 0,0659 gr. H_2O
$C_{21}H_{16}O_4$ Ber: 75,88% : 4,85% H
Gef: 75,73% : 5,01% H

In diesem Verseifungsprodukt lag wohl das Flavonderivat vor, das jedenfalls durch Spuren von „Oxindogenid" verunreinigt war, die die rote Färbung verursachten.

Auf diese Tatsache verweisen schon St. v. Kostanecki und F. W. Osius.[1])

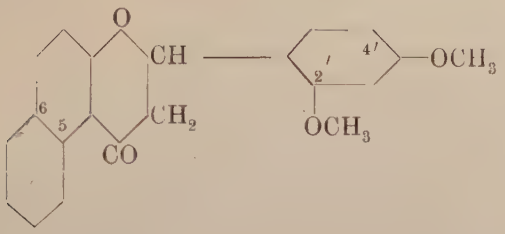
Weil ich dieses Flavonderivat, wie bereits erwähnt, nur einmal erhielt, bemühte ich mich, es auf andere Weise darzustellen.

Ich versuchte den Flavanonkörper zu synthetisieren und diesen dann in das Flavonderivat überzuführen.

---

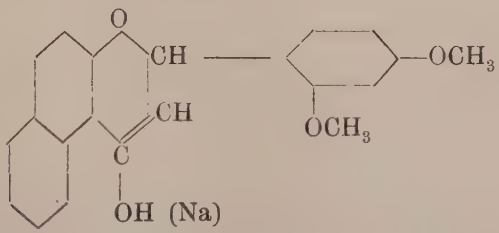
[1]) Ber. **32**, 324 (1899).

Aufbau des 2'-4'-Dimethoxy-5-6-benzolo-flavanons aus 1-Aceto-2-Naphtol und 2-4-Dimethoxy-benzaldehyd.



Man erhitzt in einem Rundkolben 2,5 gr. (1 Mol) 1-Aceto-2-Naphtol und 2 gr. (1 Mol) 2-4-Dimethoxy-benzaldehyd mit 100 ccm 1,5 % Natronlauge 4 Stunden lang auf dem Wasserbade unter Rückflusskühlung. Man lässt erkalten, filtriert den ausgeschiedenen, voluminösen, gelben Niederschlag (Körper A) ab und säuert das Filtrat mit verdünnter Essigsäure an.

Aus der essigsauren Lösung scheidet sich in geringer Menge ein gelber Körper ab (Körper B), der bei 157° schmilzt und das 2'-4'-Dimethoxy-5-6-benzolo-flavanon ist. Es muss in der alkalischen Lösung in unbedeutender Menge das Flavanonderivat in der tautomeren Form vorliegen.



Der Niederschlag A wird öfters aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert und in weissen Nädelchen vom Schmp. 157° erhalten, die das gesuchte Flavanonderivat sind.

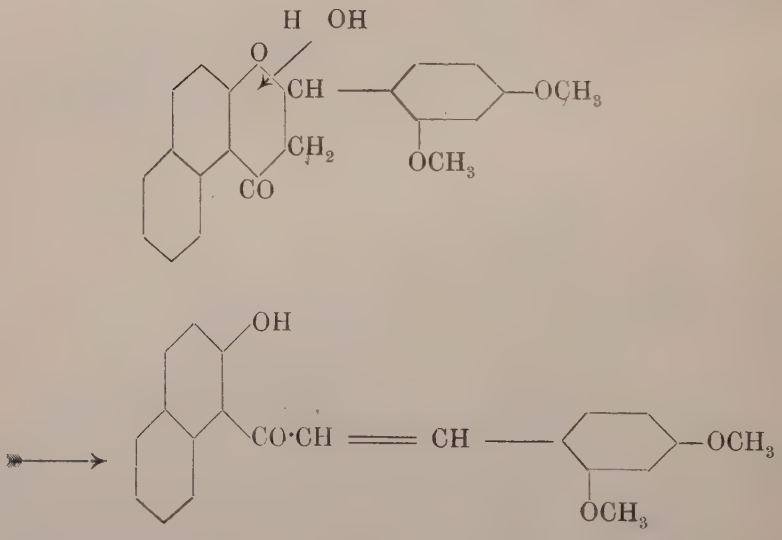
Die Kristalle färben sich beim Betupfen mit konzentrierter Schwefelsäure orange, ihre schwefelsaure Lösung ist gelb. Gibt man ein wenig Wasser hinzu, so tritt deutlich grüne Fluoreszenz auf.

0,1605 gr. Substanz: 0,4427 gr. CO_2 und 0,0801 gr. H_2O
$C_{21}H_{18}O_4$ Ber: 75,43% C : 5.43% H
Gef: 75,25% C : 5,58% H

Versetzt man eine alkoholische Lösung des 2'-4'-Dimethoxy-5-6-benzolo-flavanons mit Natronlauge, so tritt eine orange Färbung auf. Bei Zugabe von Salzsäure wird die Lösung gelb, und nach einiger Zeit fällt der Flavanonkörper als kristalliner, hellgelber Niederschlag aus.

Dass in diesem synthetischen Produkte der Flavanonkörper vorlag, beweisen die folgenden Versuche.

Aufspaltung des 2'-4'-Dimethoxy-5-6-benzolo-flavanons mit Natriumalkoholat.[1])



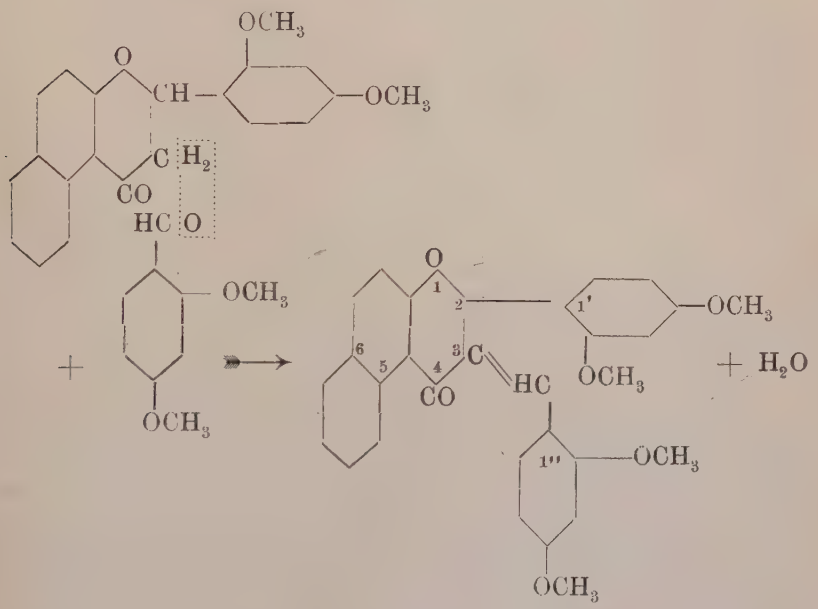
[1]) Stanislaus Nitkowski, Zur Synthese des Fisetins. Dissertation Bern 1907, p. 27.

1 gr. Natrium in absolutem Alkohol gelöst und 1 gr. Flavanonkörper werden auf dem Wasserbade unter Rückflusskühlung 12 Stunden lang gekocht. Die alkalische Lösung wird nach dem Erkalten mit Wasser verdünnt, filtriert und mit Essigsäure angesäuert. Nach längerem Stehen scheidet sich ein Niederschlag ab, der aus Alkohol umkristallisiert, gelbe Nadeln vom Schmp. 143° gibt, die das 2'-Oxy-2-4-dimethoxy-5'-6'-benzolo-chalkon sind.

Ihre schwefelsaure Lösung fluoresziert grün.

Flavindogenid aus 2-4-Dimethoxy-benzaldehyd und 2'-4'-Dimethoxy-5-6-benzolo-flavanon.

(3-(2'' - 4'' - Dimethoxybenzal) - 2' - 4' - dimethoxy - 5 - 6 - benzolo - flavanon).



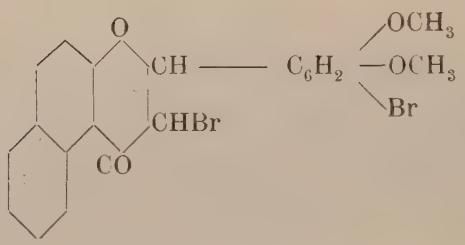
1 Mol des Flavanonderivates und 1 Mol 2-4-Dimethoxy-benzaldehyd werden in heissem absolutem Alkohol aufgelöst. Man erhitzt zumSieden und leitet bis zur Sättigung gut getrocknete, gasförmige Salzsäure ein, wobei die anfangs fast farblose

Lösung sich nach einigen Minuten intensiv rot färbt. Man überlässt die Lösung 24 Stunden sich selbst und versetzt sie dann mit viel Wasser. Der abgeschiedene Niederschlag ist noch stark gefärbt. Aus Methylalkohol umkristallisiert, erhielt ich schwachgelbe Nädelchen vom Schmp. 145°, die sich in konz. Schwefelsäure mit roter Farbe lösen.

Die Ausbeute lässt viel zu wünschen übrig.

0,0838 gr. Substanz: 0,2290 gr. CO_2 und 0,041 gr. H_2O
$C_{30}H_{26}O_6$ Ber: 74,67% C : 5,43% H
Gef: 74,55% C : 5,56% H

Bromierung des 2'-4'-Dimethoxy-5-6-benzolo-flavanons.

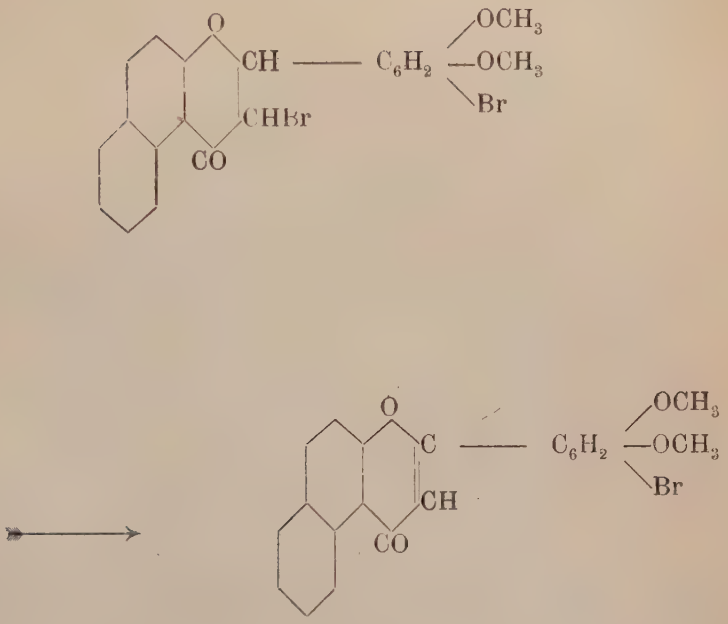


Vorversuche ergaben, dass bei der Bromierung 2 Atome Brom in das Ringgebilde eintreten.

1 gr. Flavanonkörper wurde in Chloroform aufgelöst und mit 4 Atomen Brom (1,2 gr.), das ebenfalls in Chloroform gelöst war, versetzt Nach kurzer Zeit tritt Entwicklung von Bromwasserstoff auf, und zugleich entfärbt sich die Lösung. Nach dem freiwilligen Verdunsten des Chloroforms bleibt ein gelber, öliger Rückstand, der aus Methylalkohol umkristallisiert, weisse Nädelchen vom Schmp. 168° bildet.

5,072 mgr. Substanz: 9,535 mgr. CO_2 und 1,63 mgr. H_2O
4,070 mgr. Substanz: 1,320 mgr. Br.
$C_{21}H_{16}Br_2O_4$ Ber: 51,23% C : 3,28% H : 32,48% Br
Gef: 51,35% C : 3,62% H : 32,46% Br

Verseifung des 2-fach bromierten Flavanonkörpers.



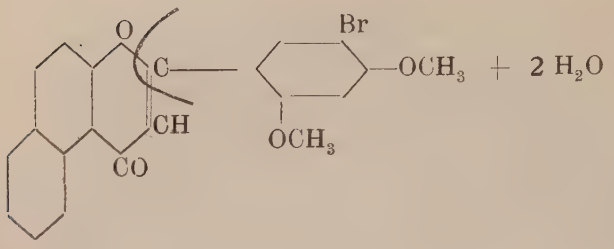
1 gr. des bromierten Flavanonderivates wird in Pyridin-Methylalkohol in der Kälte aufgelöst. Dazu werden 50 ccm 8 % Kalilauge gegeben und stehen gelassen. Es scheidet sich ein gelber, flockiger Niederschlag aus, der aus Methylalkohol umkristallisiert, gelbe Nadeln vom Schmp. 210 ° gibt; ihre schwefelsaure Lösung ist rot.

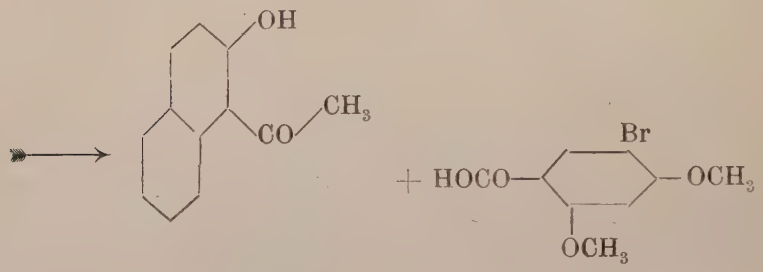
Es ist ein gebromtes Flavonderivat entstanden, und über die Stellung des Bromatomes gibt die Spaltung hinreichenden Aufschluss.

0,1332 gr. Substanz: 0,2975 gr. CO_2 und 0,0484 gr. H_2O
0,1082 gr. Substanz: 0,0739 gr. AgBr

$C_{21}H_{15}O_4$ Br	Ber:	61,32 % C	3,67 % H	28,86 % Br
	Gef:	60,93 % C	4,06 % H	29,06 % Br

Aufspaltung des gebromten Flavonkörpers.[1])





1 gr. des gebromten Flavonkörpers in absolutem Alkohol aufgelöst, wurde mit einer konzentrierten Lösung von 2 gr. metallischem Natrium in absolutem Alkohol während 14 Stunden unter Rückflusskühlung auf dem Wasserbade gekocht. Die Lösung färbte sich dunkelrot. Nach dem Erkalten wurde der Alkohol durch Wasserdampfdestillation vertrieben, der Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und nochmals mit Wasserdampf behandelt. Es ging ein Oel über, das auf Zusatz von Natriumbicarbonat nicht in Lösung ging. Das Oel wurde in Aether aufgenommen, und der nach dem Abdampfen des Aethers bleibende, ölige Körper wurde durch Digerieren mit Eiswasser fest und schmolz bei 62°.

[1]) T. Emilewicz und St. v. Kostanecki, B. **31**, 702 (1898).

Es lag das 1-Aceto-2-Naphtol vor. Der nicht flüchtige Anteil wurde mit warmer Natriumbicarbonatlösung digeriert, die Lösung filtriert und mit Essigsäure angesäuert, wobei ein weisser Niederschlag ausfiel, der bromhaltig und eine Säure war. Diese konnte aus Mangel an Material nicht näher untersucht werden; es dürfte wohl der Dimethylaether einer gebromten β-Resorcylsäure vorgelegen haben.

Damit ist der Beweis erbracht, dass das Bromatom sich in der Seitenkette befindet.

Es blieb noch die Methode von A. Löwenbein übrig, um zum bromfreien Flavonkörper zu gelangen.

Versuch zur Ueberführung des2'-4'-Dimethoxy-5-6-benzolo-flavanons in das 2'-4'-Dimethoxy-5-6-benzolo-flavon.[1])

1 gr. des Flavanonkörpers in 30 ccm Benzol aufgelöst und mit 3 gr. gepulvertem Phosphorpentachlorid versetzt, wurde auf dem Wasserbade mehrere Stunden lang erhitzt. Es bildete sich dabei eine dunkelrote Lösung, in der sich nach längerem Stehen ein roter Niederschlag abschied. Dieser wurde abgesaugt, auf Ton rasch getrocknet und dann in 30 ccm Alkohol eingetragen, in dem er sich auflöste. Bei Wasserzugabe fiel ein kristalliner Niederschlag aus, der aus Alkohol umkristallisiert, Nadeln vom Schmp. 157° bildete, und unverändertes Ausgangsmaterial war.

[1]) A. Löwenbein, B. 57, 1515.

Curriculum vitae.

Ich wurde am 8. März 1898 in Bern geboren, wo ich am Freien Gymnasium meine Schulbildung genoss und im Herbst 1918 das Maturitätsexamen absolvierte. Hierauf widmete ich mich dem Studium der Chemie an den Universitäten Genf und Bern und führte meine Dissertation im Laboratorium für organische Chemie der Universität Bern aus.